



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: GALSULFASUM

INDICAȚIE: pentru tratamentul de substituție enzimatică pe termen lung la pacienții cu diagnostic confirmat de mucopolizaharidoză tip VI (MPZ VI; deficiența de N-acetilgalactozamin 4-sulfatază; sindromul Maroteaux-Lamy)

Data depunerii dosarului

18.09.2024

Numărul dosarului

29499

PUNCTAJ: 90



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: GALSULFASUM

1.2. DC: Naglazyme 1 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.3 Cod ATC: A16AB08

1.4 Data eliberării APP: 24 ianuarie 2006

1.5. Deținătorul de APP: BioMarin International Limited, Irlanda

1.6. Tip DCI: DCI nou

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrație	1 mg/ml
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajului	Cutie x 1 flac. x 5 ml conc. pt. sol. perf.

1.8. Preț conform avizului de preț aprobat de Ministerul Sănătății nr. 20576/13.06.2024:

Mărimea ambalajului	Cutie x 1 flac. x 5 ml conc. pt. sol. perf.
Concentrație	1 mg/ml
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	7.221,23
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	7.221,23

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicația terapeutică :

Naglazyme este indicat pentru tratamentul de substituție enzimatică pe termen lung la pacienții cu diagnostic confirmat de mucopolizaharidoză tip VI (MPZ VI; deficiența de N-acetilgalactozamin 4-sulfatază; sindromul Maroteaux-Lamy).

Doze și mod de administrare

Ca și în cazul tuturor tulburărilor genetice cu localizare lizozomală, este de importanță primordială, în special în formele severe, ca tratamentul să fie inițiat cât mai precoce cu putință, înainte de apariția manifestărilor clinice ireversibile ale bolii.



Tratamentul cu Naglazyme trebuie să fie supervizat de un medic cu experiență în îngrijirea pacienților cu MPZ VI sau alte boli metabolice ereditare. Administrarea Naglazyme trebuie să fie efectuată într-un mediu clinic corespunzător, în care echipamentele de resuscitare necesare pentru a face față situațiilor de urgență medicală să fie imediat disponibile.

Doze

Regimul de dozaj recomandat pentru galsulfază este de 1 mg/kg de greutate corporală, administrat o dată pe săptămână sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 4 ore.

Mod de administrare

Viteza de perfuzie inițială va fi ajustată astfel încât aproximativ 2,5% din volumul total de soluție să fie perfuzat în prima oră, iar volumul rămas (aproximativ 97,5%) să fie perfuzat în următoarele 3 ore.

La pacienții care prezintă susceptibilitate de supraîncărcare volemică și cu greutatea corporală mai mică de 20 kg trebuie luată în considerare utilizarea pungilor de perfuzie de 100 ml; în acest caz viteza de perfuzie (ml/min) trebuie scăzută astfel încât durata totală a perfuziei să nu scadă sub 4 ore.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Siguranța și eficacitatea Naglazyme la pacienții cu vârsta peste 65 de ani nu au fost stabilite; prin urmare, la acești pacienți nu se poate face nicio recomandare privind un regim alternativ de administrare.

Insuficiență renală și hepatică

Siguranța și eficacitatea Naglazyme la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică nu au fost evaluate; prin urmare, la acești pacienți nu se poate face nicio recomandare privind un regim alternativ de administrare.

Copii și adolescenți

Nu există dovezi privind necesitatea unor considerații speciale atunci când Naglazyme este administrat la copii și adolescenți. Datele disponibile în prezent sunt prezentate în Rezumatul Caracteristicilor Produsului.

Mecanism de acțiune

Grupa farmacoterapeutică a substanței active este următoarea: alte medicamente pentru tractul alimentar și metabolism, enzime.

Tulburările de depozitare a mucopolizaharidelor sunt determinate de deficiența enzimelor lizozomale specifice care sunt necesare pentru catabolizarea glicozaminoglicanilor (GAG). MPZ VI reprezintă o tulburare heterogenă și multisistemică, caracterizată prin deficitul de N-acetilgalactozamin 4-sulfatază, o hidrolază lizozomală care catalizează hidroliza jumătății sulfatate a glicozaminoglicanului, dermatan sulfatul. O activitate redusă sau absentă a N-acetilgalactozamin 4-sulfatazei conduce la acumularea de dermatan sulfat în multe tipuri de celule și țesuturi.

Rațiunea tratamentului de substituție enzimatică este aceea de a restaura activitatea enzimatică la un nivel suficient pentru a realiza hidroliza substratului acumulat și a preveni acumulările ulterioare.



Galsulfaza purificată, o formă recombinantă a N-acetilgalactozamin 4-sulfatazei umane, este o glicoproteină cu greutate moleculară de aproximativ 56 kD. Galsulfaza este formată din 495 de aminoacizi, după clivajul terminației azotate. Molecula conține 6 situsuri de modificare a oligozaharidelor legate pe azot. După perfuzia intravenoasă, galsulfaza este extrasă rapid din curentul circulator și preluată de celule la nivelul lizozomilor, cel mai adesea prin intermediul receptorilor de manoză-6-fosfat.

Precizare SETS (Serviciul Evaluare Tehnologii de Sănătate)

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, MagnaPharm Marketing & Sales Romania SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI GALSULFASUM și cu DC Naglazyme 1 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația terapeutică: *„Naglazyme este indicat pentru tratamentul de substituție enzimatică pe termen lung la pacienții cu diagnostic confirmat de mucopolizaharidoză tip VI (MPZ VI; deficiența de N-acetilgalactozamin 4-sulfatază; sindromul Maroteaux-Lamy)”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 7, respectiv „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă”.*

Sindromul Maroteaux-Lamy - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

Caracteristicile bolii

Mucopolizaharidoza de tip VI (MPS VI), cunoscută și sub denumirea de sindrom Maroteaux-Lamy, este o afecțiune progresivă care determină mărirea, inflamarea sau cicatrizarea multor țesuturi și organe și, în cele din urmă, atrofierea acestora. Anomaliile scheletice sunt, de asemenea, frecvente în această afecțiune. Rata de agravare a simptomelor variază între persoanele afectate.

Mucopolizaharidozele (MPS) sunt un grup de tulburări ereditare de stocare lizozomală. Până în prezent, au fost identificate peste 60 de tulburări de stocare lizozomală. Lizozomii funcționează ca unitățile primare de digestie în interiorul celulelor. Enzimele din lizozomi descompun sau digeră anumiți metaboliți, precum anumiți carbohidrați și grăsimi. La persoanele cu tulburări MPS, deficitul sau funcționarea defectuoasă a unor enzime lizozomale specifice duce la acumularea anormală de carbohidrați complecși cunoscuți sub numele de mucopolizaharide sau glicozaminoglicani în artere, schelet, ochi, articulații, urechi, piele și/sau dinți. Aceste acumulări pot fi găsite, de asemenea, în sistemul respirator, ficat, splină, sistemul nervos central, sânge și măduva osoasă, provocând deteriorarea progresivă a celulelor, țesuturilor și a diverselor sisteme de organe din corp. Există mai multe tipuri și subtipuri diferite de MPS. Aceste tulburări, cu o singură excepție (MPS de tip II), sunt moștenite într-o manieră autozomal recesivă. Sindromul Maroteaux-Lamy (mucopolizaharidoza de tip VI sau MPS VI) a fost numit astfel după cei doi medici francezi care au descris pentru prima dată această tulburare în literatura medicală în 1963.

Tulburarea prezintă un spectru larg de simptome, de la forme cu progresie lentă la forme cu progresie rapidă. Displazia scheletică caracteristică include statură mică, disostoza multiplă și boală degenerativă a articulațiilor. Formele cu progresie rapidă pot debuta de la naștere, cu glicozaminoglicani urinari ridicați (GAG, în general >100 micrograme/mg creatinină), disostoza multiplă severă, statură mică și deces înainte de a doua sau a treia decadă de viață. O formă cu progresie mai lentă a fost descrisă ca având debut mai târziu, glicozaminoglicani ușor ridicați (în general <100 micrograme/mg creatinină), disostoza multiplă ușoară, cu deces în a patra sau a cincea decadă de viață. Alte manifestări clinice pot include boală valvulară cardiacă, funcție pulmonară redusă, hepatosplenomegalie, sinuzită, otită medie, pierderea auzului, apnee în somn, opacifierea corneei, boală de tunel carpian și hernie inghinală sau ombilicală. Deși deficitul intelectual este, în general, absent în MPS VI, constatări ale sistemului nervos central pot include compresie a măduvei cervicale cauzată de instabilitate a coloanei cervicale, îngroșare meningiană și/sau stenoză osoasă, hidrocefalie comunicantă, atrofiere a nervului optic și orbire.

Mutațiile în gena ARSB cauzează MPS VI. Gena ARSB furnizează instrucțiuni pentru producerea unei enzime numite arilsulfatază B (cunoscută și ca N-acetilgalactozamin-4-sulfatază), care este implicată în descompunerea unor molecule mari de zahăr numite glicozaminoglicani (GAG). GAG-urile au fost numite inițial mucopolizaharide, de unde și denumirea acestei afecțiuni.

Mutațiile în gena ARSB reduc sau elimină complet funcția arilsulfatazei B. Lipsa activității arilsulfatazei B duce la acumularea de GAG-uri în interiorul celulelor, în mod specific în lizozomi. Lizozomii sunt compartimente în celulă care digeră și reciclează diferite tipuri de molecule. Afecțiuni precum MPS VI, care cauzează acumularea moleculelor în lizozomi, sunt numite tulburări de stocare lizosomală. Acumularea de GAG-uri în lizozomi mărește dimensiunea celulelor, motiv pentru care multe țesuturi și organe sunt mărite în această afecțiune. Cercetătorii cred că acumularea de GAG-uri este toxică pentru celule și poate interfera cu funcțiile altor proteine din lizozomi, declanșând inflamație și moarte celulară. Pierderea celulelor duce la atrofierea țesuturilor și a organelor în timp, în MPS VI.

Prognosticul variază individual în funcție de severitatea simptomelor și de organele implicate.

Epidemiologie

Prevalența MPS VI variază destul de mult între diferitele populații, estimându-se că variază de la 0,0132 la 100.000 de nou-născuți vii în Polonia până la 7,85 la 100.000 de nou-născuți vii în estul Arabiei Saudite. Totuși, în anumite populații mici, ratele ridicate de endogamie și consangvinitatea părinților pot determina o creștere a prevalenței până la 20 la 100.000 de nou-născuți vii.

Luând în considerare toate tipurile de MPS, MPS VI este cel mai frecvent în Arabia Saudită (46% dintre toate cazurile de MPS) și în Malaezia (40%), în timp ce cele mai scăzute frecvențe sunt raportate în Polonia (1%) și în Coreea de Sud (1,4%). Totuși, aceste prevalențe sunt probabil subestimate, deoarece diagnosticul se bazează pe detectarea clinică a unor semne și simptome specifice. O estimare mai precisă a prevalenței acestei afecțiuni în



diferite țări ar putea fi obținută prin identificarea timpurie a pacienților cu MPS VI folosind programele de screening neonatal, aflate în prezent încă în fază de pilot.

Management și tratament

Tratamentul sindromului Maroteaux-Lamy este direcționat către simptomele specifice care sunt evidente la fiecare individ. Tratamentul poate necesita eforturile coordonate ale unei echipe de specialiști. Pediatrii, chirurgii, ortopezii, cardiologii, specialiștii dentari, specialiștii ORL, specialiștii care tratează bolile plămânilor și ale căilor respiratorii, specialiștii care evaluează și tratează problemele de auz, specialiștii care evaluează și tratează problemele de vedere, și alți profesioniști din domeniul sănătății pot fi necesari pentru a planifica tratamentul într-un mod sistematic și cuprinzător. Consilierea genetică poate fi benefică pentru persoanele afectate și pentru familiile acestora. De asemenea, este esențial sprijinul psihosocial pentru întreaga familie.

În UE este aprobat medicamentul Naglazyme (galsulfasum) pentru tratamentul persoanelor cu sindrom Maroteaux-Lamy. Naglazyme este o terapie de înlocuire enzimatică (ERT), o terapie în care enzima lipsă sau inactivă este înlocuită cu o versiune modificată genetic (recombinantă). Studiile privind urmărirea pe termen lung a ERT cu galsulfază sunt acum disponibile și indică un profil de siguranță acceptabil, cu mai multe îmbunătățiri demonstrate, inclusiv o supraviețuire extinsă.

Tratamentul suplimentar este simptomatic și de susținere. De exemplu, poate fi necesară intervenția chirurgicală pentru a trata diverse anomalii asociate sindromului Maroteaux-Lamy, inclusiv sindromul de tunel carpian, malformațiile scheletice, compresia măduvei spinării, degenerarea șoldului și herniile. În unele cazuri, poate fi necesară înlocuirea valvelor cardiace. Se poate recomanda îndepărtarea chirurgicală a amigdalelor și/sau a adenoidelor. Traheomalacia este de obicei tratată prin măsuri noninvazive, dar în cazuri rare poate necesita intervenție chirurgicală.

Hidrocefalia poate fi tratată prin inserarea unui tub (șunt) pentru a drena excesul de lichid cefalorahidian (LCR) de la nivelul creierului către o altă parte a corpului unde LCR poate fi absorbit. O persoană cu opacifierea severă a corneei poate beneficia de un transplant de cornee. Persoanele cu pierdere de auz conductivă pot experimenta acumularea unui lichid vâscos în urechea medie (ureche lipicioasă). Aceasta se tratează printr-o procedură numită miringotomie, în care se realizează o mică incizie în timpan pentru a elibera lichidul. Nu există un tratament specific pentru pierderea de auz sensorineurală, dar protezele auditive pot ajuta la maximizarea auzului rămas.

Anumite medicamente pot fi utilizate pentru a trata anomaliile cardiace, episoadele asemănătoare astmului și infecțiile cronice. Medicamentele antiinflamatorii pot fi de ajutor. Insuficiența respiratorie poate necesita tratament cu oxigen suplimentar. De asemenea, este necesară gestionarea agresivă a secrețiilor căilor respiratorii.

Unii pacienți pot efectua un studiu de somn, în care se evaluează cât de bine dorm și cum reacționează corpul lor la problemele de somn. Apneea de somn poate fi tratată cu presiune pozitivă continuă în căile respiratorii (CPAP), care implică utilizarea unei măști sau a unui dispozitiv similar pentru a livra o presiune ușoară de aer care menține

căile respiratorii deschise. În unele cazuri, se poate folosi o metodă similară de tratament cunoscută sub numele de presiune pozitivă bilevel în căile respiratorii (BPAP). Dispozitivele BPAP furnizează o presiune mai mare la inspir și o presiune mai mică la expir.

Fizioterapia și exercițiile fizice pot îmbunătăți rigiditatea articulațiilor. Consilierea nutrițională și terapia ocupațională pot fi, de asemenea, benefice.

Eficacitate și siguranță clinică

Cele trei studii clinice efectuate cu Naglazyme s-au concentrat asupra evaluării manifestărilor sistemice ale MPZ VI, cum ar fi rezistența, mobilitatea articulară, durerea și rigiditatea articulară, obstrucția căilor aeriene superioare, dexteritatea manuală și acuitatea vizuală.

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu Naglazyme au fost evaluate în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat față de placebo, de fază 3, pe 39 de pacienți cu MPZ VI, cu vârste cuprinse între 5 și 29 de ani. Majoritatea pacienților au prezentat o talie mică, un nivel deteriorat al rezistenței și simptome musculoscheletice. Pacienții care, la momentul începerii studiului, au putut parcurge în 6 minute o distanță mai mare de 5 metri (m) dar mai mică de 250 m în cadrul testului de mers de 12 minute, sau mai mică de 400 m până la reperul de timp de 12 minute, au fost înrolați în studiu.

Pacienților li s-a administrat fie 1 mg/kg galsulfază, fie placebo, în fiecare săptămână timp de 24 de săptămâni. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost reprezentat de numărul de metri parcurși în 12 minute în săptămâna 24, prin comparație cu numărul de metri parcurși la începutul studiului. Obiectivele secundare de eficacitate au fost reprezentate de evoluția numărului de trepte urcate pe minut în intervalul de trei minute și de cantitatea de glicozaminoglican excretată pe cale urinară, la pacienții tratați prin comparație cu placebo, în săptămâna 24. Treizeci și opt de pacienți au fost înrolați ulterior în extensia de studiu efectuată în regim deschis, în care li s-a administrat 1 mg/kg galsulfază pe săptămână.

În urma tratamentului de 24 de săptămâni, pacienții tratați cu Naglazyme au prezentat o îmbunătățire de 92 ± 40 m a distanței parcurse în 12 minute, față de cei tratați cu placebo ($p = 0,025$). Pacienții cărora li s-a administrat tratament activ au prezentat o îmbunătățire de 5,7 trepte pe minut în cadrul testului de 3 minute de urcare a treptelor, comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo. De asemenea, pacienții cărora li s-a administrat tratament activ au prezentat o scădere medie a excreției urinare de glicozaminoglicani de $238 \pm 17,8$ $\mu\text{g}/\text{mg}$ creatinină (\pm Eroarea Standard [ES]), după 24 de săptămâni de tratament, comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo. În grupul de pacienți tratați cu Naglazyme, rezultatele referitoare la GAG s-au apropiat de valorile normale pentru intervalul respectiv de vârstă.

Într-un studiu suplimentar de fază 4, randomizat, cu două doze, patru pacienți cu MPZ VI, cu vârsta < 1 an, au fost tratați cu 1 sau 2 mg/kg pe săptămână timp de 53-153 săptămâni.



Deși limitate din cauza numărului foarte mic de pacienți incluși, concluziile care se pot trage în urma acestui studiu sunt următoarele:

Tratamentul cu Naglazyme a arătat o ameliorare sau o lipsă a agravării dismorfismului facial. Nu a împiedicat evoluția displaziei osoase și dezvoltarea herniei și nici evoluția opacității corneene. Viteza de creștere a rămas normală de-a lungul acestei perioade de urmărire limitate. S-a observat îmbunătățirea auzului la cel puțin o ureche la toți cei patru subiecți. Concentrațiile urinare de GAG au scăzut cu mai mult de 70%, în concordanță cu rezultatele înregistrate la pacienții cu vârsta mai mare.

Profilul de siguranță

Din cauza numărului redus de pacienți din studiile clinice, datele privind evenimentele adverse (EA) din toate studiile cu privire la Naglazyme au fost colectate și analizate într-o singură analiză privind siguranța a studiului clinic. S-a raportat cel puțin un EA la toți pacienții tratați cu NAGLAZYME (59/59). Majoritatea pacienților (42/59; 71%) au manifestat cel puțin o Reacție Adversă la Medicament. Cele mai frecvente reacții adverse au fost pirexie, erupție cutanată tranzitorie, prurit, urticarie, tremurături/frisoane paroxistice, greață, cefalee, durere abdominală, vărsături și dispnee. Reacțiile adverse grave au inclus edem laringeal, apnee, pirexie, urticarie, insuficiență respiratorie, angioedem, astm bronșic și reacție anafilactoidă.

Reacțiile asociate perfuziei, definite ca reacții adverse care apar în timpul administrării perfuziilor cu Naglazyme sau până la sfârșitul zilei de administrare a perfuziilor, au fost observate la 33 (56%) dintre cei 59 de pacienți tratați cu Naglazyme în cadrul a cinci studii clinice. Reacțiile asociate perfuziei au debutat cel mai devreme începând cu Săptămâna 1 și cel mai târziu în Săptămâna 146 de tratament cu Naglazyme și au apărut în timpul mai multor ședințe de perfuzie, deși nu întotdeauna în săptămâni consecutive. Simptomele foarte frecvente ale acestor reacții asociate perfuziei au fost pirexie, tremurături/frisoane paroxistice, erupție cutanată tranzitorie, urticarie și dispnee. Simptomele frecvente ale reacțiilor asociate perfuziei au fost prurit, vărsături, durere abdominală, greață, hipertensiune arterială, cefalee, durere toracică, eritem, tuse, hipotensiune arterială, angioedem, insuficiență respiratorie, tremor, conjunctivită, stare generală de rău, bronhospasm și artralgie.

Reacțiile adverse sunt prezentate în Tabelul 1 conform clasificării pe aparate, sisteme și organe.

Reacțiile adverse sunt prezentate utilizând convenția MedDRA privind frecvențele de apariție. Reacțiile adverse foarte frecvente sunt cele cu o frecvență $\geq 1/10$. Reacțiile adverse frecvente au o frecvență $\geq 1/100$ și $< 1/10$. Din cauza numărului mic de pacienți, o reacție adversă apărută la un singur pacient a fost clasificată drept reacție adversă frecventă.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Reacțiile adverse raportate în timpul perioadei după punerea pe piață sunt incluse la categoria de frecvență „necunoscută”.

În total, din toate studiile clinice a fost semnalat un caz de apnee în somn.

Tabelul 1: Frecvența reacțiilor adverse la medicament pentru Naglazyme

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Termenul preferat MedDRA	Frecvență
Tulburări ale sistemului imunitar	Anafilaxie, șoc	Necunoscută
Infecții și infestări	Faringită ¹ , gastroenterită ¹	Foarte frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Areflexie ¹ , cefalee	Foarte frecvente
	Tremor	Frecvente
	Parestezie	Necunoscută
Tulburări oculare	Conjunctivită ¹ , opacitate corneană ¹	Foarte frecvente
Tulburări cardiace	Bradycardie, tahicardie, cianoză	Necunoscută
Tulburări acustice și vestibulare	Otalgie ¹ , afectarea a auzului ¹	Foarte frecvente
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială ¹	Foarte frecvente
	Hipotensiune arterială	Frecvente
	Paloare	Necunoscută
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee ¹ , congestie nazală ¹	Foarte frecvente
	Apnee ¹ , tuse, insuficiență respiratorie, astm bronșic, bronhospasm	Frecvente
	Edem laringeal, hipoxie, tahipnee	Necunoscută
Tulburări gastrointestinale	Durere abdominală ¹ , hernie ombilicală ¹ , vărsături, greață	Foarte frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Angioedem ¹ , erupție cutanată tranzitorie ¹ , urticarie, prurit	Foarte frecvente
	Eritem	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Durere ¹ , dureri toracice ¹ , frisoane paroxistice ¹ , stare generală de rău ¹ , pirexie	Foarte frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie	Foarte frecvente

1 - Reacții raportate mai frecvent în brațul activ al studiului controlat cu placebo comparativ cu brațul placebo; frecvență determinată de la 39 de pacienți în studiul de tip orb de fază 3.

Alte reacții cu frecvență cunoscută au fost raportate de la 59 de pacienți tratați cu Naglazyme din cadrul tuturor celor cinci studii clinice.

Reacții de frecvență necunoscută au fost raportate după punerea pe piață.

La patru pacienți cu vârsta < 1 an, profilul de siguranță globală la o doză mai mare (2 mg/kg pe săptămână) nu a diferit într-un mod care să prezinte semnificație clinică de cel al dozei recomandate de 1 mg/kg pe săptămână și a fost în conformitate cu profilul de siguranță al Naglazyme la copiii mai mari.

Imunogenitate

Dintre cei 59 de pacienți tratați cu Naglazyme în cadrul studiilor clinice, 54 au fost testați pentru anticorpi IgG. 53 din 54 de pacienți (98%) au prezentat anticorpi anti-galsulfază de tip IgG.

Pe baza datelor provenite din trei studii clinice, s-a efectuat o analiză cuprinzătoare a anticorpilor la 48 de pacienți.

Cu toate că un procent mai mare de subiecți cu titruri crescute ale anticorpilor totali au prezentat reacții adverse recurente legate de perfuzie, nici frecvența și nici severitatea acestor reacții nu a putut fi anticipată pe baza

titrului anticorpilor anti-galsulfază. De asemenea, apariția anticorpilor nu este predictivă pentru eficacitatea scăzută, cu toate că subiecții cu răspuns limitat în ceea ce privește parametrii de rezistență sau valorile glicozaminoglicanilor (GAG) urinari au avut tendința de a prezenta titruri maxime ale anticorpilor anti-galsulfază mai mari în comparație cu cei cu răspuns bun.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS (Haute Autorité de Santé)

Comisia de Transparență, prin avizul favorabil de rambursare aprobat la data de 21 iunie 2006, a considerat că **beneficiul terapeutic** al tratamentului cu medicamentul cu DC NAGLAZYME 1 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă (DCI GALSULFASUM), pentru indicația terapeutică: „*Naglazyme este indicat ca tratament enzimatic substitutiv pe termen lung la pacienții cu un diagnostic confirmat de mucopolizaharidoză de tip VI (MPS VI; deficit de N-acetilgalactozamină 4-sulfatază; sindrom Maroteaux-Lamy). Așa cum se întâmplă în toate patologiiile lizozomale genetice, este esențial, în special în formele severe, să se înceapă tratamentul cât mai devreme posibil, înainte de apariția manifestărilor clinice ireversibile ale bolii. Este fundamental să fie tratați pacienții tineri cu vârsta sub 5 ani care suferă de o formă severă a bolii, chiar dacă studiul pivotal de faza 3 nu a inclus pacienți cu vârsta sub 5 ani*”, este **important**.

Având în vedere gravitatea mucopolizaharidozei de tip VI și lipsa unei alternative terapeutice medicamentoase, NAGLAZYME aduce o **îmbunătățire moderată a serviciului medical oferit (de nivel III)** în gestionarea mucopolizaharidozei de tip VI. Comisia a solicitat date suplimentare privind monitorizarea pacienților în următoarele 12 luni și o reevaluare a acestui medicament peste 3 ani.

Astfel, la data de 1 octombrie 2014, Comisia de Transparență a reevaluat **beneficiul terapeutic** al tratamentului cu medicamentul cu DC NAGLAZYME 1 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă (DCI GALSULFASUM), pentru indicația terapeutică: „*Naglazyme este indicat ca tratament enzimatic substitutiv pe termen lung la pacienții cu un diagnostic confirmat de mucopolizaharidoză de tip VI (MPS VI; deficit de N-acetilgalactozamină 4-sulfatază; sindrom Maroteaux-Lamy). Așa cum se întâmplă în toate patologiiile lizozomale genetice, este esențial, în special în formele severe, să se înceapă tratamentul cât mai devreme posibil, înainte de apariția manifestărilor clinice ireversibile ale bolii. Este fundamental să fie tratați pacienții tineri cu vârsta sub 5 ani care suferă de o formă severă a bolii, chiar dacă studiul pivotal de faza 3 nu a inclus pacienți cu vârsta sub 5 ani. Datele pentru pacienții cu vârsta sub 1 an sunt limitate*”, concluzionând că acesta **rămâne important**.

Având în vedere gravitatea bolii, lipsa unei alternative terapeutice medicamentoase și noile date disponibile, **îmbunătățirea serviciului medical oferit de NAGLAZYME rămâne moderată (ASMR III)** în gestionarea mucopolizaharidozei de tip VI.



[NICE \(National Institute for Health and Care Excellence\)/ SMC \(Scottish Medical Consortium\)](#)

Pe site-urile oficiale ale autorităților de reglementare din Marea Britanie (NICE/SMC) în domeniul medicamentului nu există publicat un raport de evaluare al medicamentului cu DC NAGLAZYME 1 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă (DCI GALSULFASUM), pentru indicația terapeutică: „Naglazyme este indicat pentru tratamentul de substituție enzimatică pe termen lung la pacienții cu diagnostic confirmat de mucopolizaharidoză tip VI (MPZ VI; deficiența de N-acetilgalactozamin 4-sulfatază; sindromul Maroteaux-Lamy)”.

[IQWiG \(Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen\)/ G-BA \(der Gemeinsame Bundesausschuss\)](#)

Pe site-urile oficiale ale autorităților de reglementare germane (IQWiG/G-BA) în domeniul medicamentului nu există publicat un raport de evaluare al medicamentului cu DC NAGLAZYME 1 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă (DCI GALSULFASUM), pentru indicația terapeutică: „Naglazyme este indicat pentru tratamentul de substituție enzimatică pe termen lung la pacienții cu diagnostic confirmat de mucopolizaharidoză tip VI (MPZ VI; deficiența de N-acetilgalactozamin 4-sulfatază; sindromul Maroteaux-Lamy)”.

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Reprezentatul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, MagnaPharm Marketing & Sales Romania SRL, a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI GALSULFASUM și cu DC Naglazyme 1 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația terapeutică: „Naglazyme este indicat pentru tratamentul de substituție enzimatică pe termen lung la pacienții cu diagnostic confirmat de mucopolizaharidoză tip VI (MPZ VI; deficiența de N-acetilgalactozamin 4-sulfatază; sindromul Maroteaux-Lamy)”, este **rambursat pentru indicația menționată în total în 24 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie**, respectiv: Austria, Belgia, Bulgaria, Croația, Cipru, Cehia, Danemarca, Estonia, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Lituania, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Polonia, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia și Ungaria.

[Precizare SETS \(Serviciul Evaluare Tehnologii de Sănătate\)](#)

Menționăm că reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, MagnaPharm Marketing & Sales Romania SRL, a solicitat aplicarea prevederilor Notei nr. 1 de la Tabelul nr. 7 al O.M.S. nr. 861/2014 actualizat (Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă) și acordarea unui punctaj de 30 de puncte pentru criteriul de evaluare corespunzător punctului 2 din tabel „ETM bazată pe cost-eficacitate”, respectiv: „**pentru indicațiile** pentru care un medicament corespunzător unor DCI-uri noi,

DCI compensată cu extindere de indicație, **pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică s-a depus documentația pentru evaluarea tehnologiilor medicale pe tabelul nr. 7, iar autorizația de punere pe piață a medicamentului evaluat a fost emisă înainte de anul 2011 și medicamentul este rambursat în Marea Britanie și Germania, se acordă din oficiu 15 puncte pe criteriul 2 din tabel atât pentru NICE, cât și pentru IQWiG/G-BA”.**

Medicamentul cu DC NAGLAZYME 1 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă (DCI GALSULFASUM) a fost autorizat în anul 2006 pentru indicația terapeutică: „Naglazyme este indicat pentru tratamentul de substituție enzimatică pe termen lung la pacienții cu diagnostic confirmat de mucopolizaharidoză tip VI (MPZ VI; deficiența de N-acetilgalactozamin 4-sulfatază; sindromul Maroteaux-Lamy)”, conform deciziei CE nr. 198/24.01.2006.

Astfel, având în vedere acestea și că medicamentul este rambursat pentru această indicație în Germania și Marea Britanie, se acordă cele 30 de puncte conform prevederilor O.M.S. nr. 861/2014 actualizat pentru criteriul de evaluare “ETM bazată pe cost-eficacitate”.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni

Speranța de viață pentru sindromul Maroteaux-Lamy (MPS VI) depinde de severitatea bolii și de calitatea tratamentului. În cazurile severe, decesul poate surveni în copilăria timpurie sau în adolescență. Persoanele cu forme ușoare de MPS VI trăiesc, de obicei, până la vârsta adultă. Totuși, problemele cardiace, dificultățile de respirație și deteriorarea progresivă a țesuturilor și organelor pot reduce calitatea și durata vieții.

Sindromul Maroteaux-Lamy este o boală rară, degenerativă și invalidantă. Decesele cauzate de complicațiile cardiace și respiratorii sunt adesea determinate de severitatea afecțiunii, speranța medie de viață fiind de 30 de ani.

Prognosticul este variabil în funcție de vârsta de debut, rata de progresie a bolii, vârsta la inițierea terapiei de substituție și de calitatea îngrijirii medicale acordate.

Tulburările MP VI sunt boli multisistemice caracterizate prin afectarea celulară progresivă a întregului organism. În timp, MP VI poate duce la insuficiența mai multor organe, tulburări cognitive și deces prematur.

Boala poate avea diferite fenotipuri clinice, de la forme severe cu progresie rapidă, la forme intermediare și ușoare cu diagnostic doar în adolescență sau la vârsta adultă. Severitatea bolii și viteza de progresie a simptomelor sunt foarte variabile și chiar și copiii din aceeași familie pot fi afectați în moduri diferite. În general, persoanele afectate de această boală mor între prima și a cincea decadă de viață.

Studiile clinice pentru MPS VI au arătat că terapia de substituție enzimatică (ERT) cu galsulfază este eficientă în îmbunătățirea rezistenței și funcției pulmonare, reducerea acumulării de GAG intracelulari și stabilizarea manifestărilor cardiace.

Într-un studiu (EudraCT 2005-003512-30; NCT00299000) de fază 4, multicentric, multinațional, deschis, cu două niveluri de dozaj, subiecții au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a primi infuzii săptămânale de 1,0 sau 2,0 mg/kg de galsulfază, timp de minimum 52 de săptămâni. Progresia displaziei scheletice a fost determinată prin monitorizarea aparenței fizice, modificărilor radiografice și a creșterii. Au fost evaluate nivelurile de glicozaminoglicani (GAG) urinari, funcțiile motorii grosiere și fine, funcția cardiacă, vederea, auzul și utilizarea resurselor de sănătate. S-au efectuat evaluări de siguranță.

Patru sugari (cu **vârste între 3,3 și 12,7 luni**) au participat la studiu. Galsulfaza a fost bine tolerată la dozele de 1,0 și 2,0 mg/kg/săptămână, fără evenimente adverse grave legate de medicament. Doi subiecți au experimentat un total de patru posibile reacții adverse legate de tratament, care au fost considerate toate ușoare. Înălțimea și greutatea au rămas în limitele normale pentru vârsta lor. Anomaliile scheletice au continuat să progreseze la toți subiecții. Nivelurile mari de GAG urinari (medie: 870 μg/mg creatinină) au scăzut cu aproximativ 70%; aceste niveluri reduse au fost menținute (medie: 220 μg/mg creatinină la săptămâna 52), în ciuda dezvoltării de anticorpi anti-galsulfază. Auzul, funcția cardiacă, hepatosplenomegalia și dismorfismul facial s-au stabilizat sau îmbunătățit, dar opacifierea corneei a progresat. Nu a existat o diferență clară în siguranța sau eficacitatea între cele două doze.

În concluzie, **galsulfaza la cele două niveluri de dozaj a fost sigură și bine tolerată la sugari**. Creșterea normală a fost menținută, dar anomaliile scheletice au continuat să progreseze. Nivelurile de GAG urinari au scăzut în urma tratamentului. **Inițierea timpurie a tratamentului cu galsulfază poate preveni sau încetini progresia unor manifestări ale bolii.**

De asemenea, la cei patru pacienți cu vârsta < 1 an, *profilul de siguranță globală la o doză mai mare (2 mg/kg pe săptămână) nu a diferit într-un mod care să prezinte semnificație clinică de cel al dozei recomandate de 1 mg/kg pe săptămână și a fost în conformitate cu profilul de siguranță al Naglazyme la copiii mai mari.*

Ca și în cazul tuturor tulburărilor genetice cu localizare lizozomală, este de importanță primordială, în special în formele severe, ca **tratamentul să fie inițiat cât mai precoce cu putință, înainte de apariția manifestărilor clinice ireversibile ale bolii.**

Având în vedere cele de mai sus, **medicamentul cu DC NAGLAZYME 1 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă (DCI GALSULFASUM) este recomandat pentru tratamentul de substituție enzimatică pe termen lung la pacienții perinatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni, cu diagnostic confirmat de mucopolizaharidoză tip VI (MPZ VI; deficiența de N-acetilgalactozamin 4-sulfatază; sindromul Maroteaux-Lamy).**



4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:

a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau

b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/incetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni

Luând în considerare speranța medie de viață de 30 de ani și evoluția impredictibilă a bolii, putând fi una rapidă sau lentă, **medicamentul cu DC NAGLAZYME 1 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă (DCI GALSULFASUM) nu se încadrează în niciuna din cele două segmente de populație.**

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale

Mucopolizaharidoza tip VI (MPS VI sau sindromul Maroteaux-Lamy) este o tulburare rară de stocare lizozomală în care mutațiile ereditare duc la o activitate deficitară a N-acetilgalactozaminei 4-sulfatază și la acumularea progresivă de glicozaminoglicani parțial degradați în diverse organe și țesuturi. Leziunile celulare rezultate din acumularea glicozaminoglicanilor sunt asociate cu manifestări clinice diverse, adesea debilitante, care pot progresa rapid în unele cazuri.

Manifestările musculoscheletale, cardiorespiratorii, oculare, auditive și uneori neurologice ale MPS VI pot avea un impact profund asupra mobilității, activităților zilnice și calității vieții legată de sănătate.

Conform informațiilor publicate pe site-ul www.orpha.net, mucopolizaharidoza de tip VI, având codul **ORPHA:583**, prezintă o **prevalență de 1-9/ 1.000.000 de persoane**. Menționăm că *Orphanet* utilizează definiția europeană pentru boli rare, acestea fiind boli care nu afectează mai mult de 1 persoană din 2.000 din populația europeană, sau altfel spus nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane.

De asemenea, pe site-ul www.rarediseases.org, sunt publicate informații despre sindromul Maroteaux-Lamy, conform cărora această boală se încadrează criteriilor în ceea ce privește definiția pentru boală rară. Astfel, o afecțiune rară este o condiție care afectează mai puțin de 200.000 de americani. NORD (National Organization for Rare Disorders) este dedicată identificării, tratamentului și vindecării acestor boli prin educație, suport, cercetare și programe de servicii. Având în vedere informațiile publicate pe site, Sindromul Maroteaux-Lamy afectează bărbații și femeile în proporții egale. *Prevalența tuturor formelor de MPS VI este estimată a fi de 1 caz la 65.000 de nașteri*. Deși incidența și prevalența exactă a tulburării nu sunt cunoscute, se estimează că aceasta apare într-un caz la 250.000 până la 600.000 de indivizi. În unele zone, din cauza efectului fondator și a endogamiei, prevalența este mai mare. Totuși, trebuie să ținem cont că tulburările MPS VI, în special formele mai ușoare, adesea rămân nediagnosticate, astfel încât pot fi subdiagnosticate sau greșit diagnosticate, ceea ce face dificilă determinarea frecvenței lor reale în populația generală.

În concluzie, **mucopolizaharidoza tip VI (MPS VI sau sindromul Maroteaux-Lamy)** reprezintă o boală rară, cronic debilitantă, care pune viața pacienților în pericol și care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE conform informațiilor prevăzute pe site-ul *OrphaNet*.

Calculul costurilor terapiei – prezentat în scop informativ

Ca și în cazul tuturor tulburărilor genetice cu localizare lizozomală, este de importanță primordială, în special în formele severe, ca tratamentul să fie inițiat cât mai precoce cu putință, înainte de apariția manifestărilor clinice ireversibile ale bolii.

Tratamentul cu Naglazyme trebuie să fie supervizat de un medic cu experiență în îngrijirea pacienților cu MPZ VI sau alte boli metabolice ereditare. Administrarea Naglazyme trebuie să fie efectuată într-un mediu clinic corespunzător, în care echipamentele de resuscitare necesare pentru a face față situațiilor de urgență medicală să fie imediat disponibile.

Doze

Regimul de dozaj recomandat pentru galsulfază este de **1 mg/kg de greutate corporală, administrat o dată pe săptămână** sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 4 ore.

Mod de administrare

Viteza de perfuzie inițială va fi ajustată astfel încât aproximativ 2,5% din volumul total de soluție să fie perfuzat în prima oră, iar volumul rămas (aproximativ 97,5%) să fie perfuzat în următoarele 3 ore.

La pacienții care prezintă susceptibilitate de supraîncărcare volemică și cu greutatea corporală mai mică de 20 kg trebuie luată în considerare utilizarea pungilor de perfuzie de 100 ml; în acest caz viteza de perfuzie (ml/min) trebuie scăzută astfel încât durata totală a perfuziei să nu scadă sub 4 ore.

Având în vedere prevederile OMS nr. 861/2014 actualizat, Anexa nr.2, Art.23:

Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării sau aprobat de către Ministerul Sănătății, conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva



luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici”,

calculul costurilor terapiei se va efectua pentru o perioadă de **un an calendaristic**.

Pentru calculul costurilor terapiei, se va folosi valori medii ale greutateii corporale, conform informațiilor de pe site-ul *Worlddata.info* pentru adulți și conform informațiilor de pe site-ul *Disabled-world.com* pentru copii. Astfel, **pentru bărbați valoarea medie a greutateii corporale este 89,5 kg iar pentru femei este 73,3 kg.**

Prețul conform avizului de preț aprobat de Ministerul Sănătății nr. 20576/13.06.2024, este următorul:

Mărimea ambalajului	Cutie x 1 flac. x 5 ml conc. pt. sol. perf.
Concentrație	1mg/ml
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	7.221,23
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	7.221,23

Luând în considerare cele de mai sus, costul terapiei per pacient, în funcție de greutatea corporală, pentru o perioadă de un an calendaristic, este prezentat în tabelul 2.

Tabelul 2: Calculul costurilor terapiei - Naglazyme 1 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă - cutie x 1 flac. x 5 ml conc. pt. sol. perf.

Vârsta/greutate medie	Necesar doză/săptămână	Necesar doză/an	Necesar flacoane/an	Preț un an calendaristic (lei)
Bărbați – 89,5 kg	89,5 mg	4.654 mg	931	6.722.965,13
Femei – 73,3 kg	73,3 mg	3.811,6 mg	763	5.509.798,49
Copii 12 – 17 ani/ 62 kg	62 mg	3.224 mg	645	4.657.693,35
Copii 6 – 11 ani/34 kg	34 mg	1.768 mg	354	2.556.315,42
Copii 2 – 5 ani/18 kg	18 mg	936 mg	188	1.357.591,24
Copii 1- 2 ani/ 10 kg	10 mg	520 mg	104	751.007,92
Copii < 1 an/ 5 kg	5 mg	260 mg	52	375.503,96

Observație:

Menționăm faptul că, în calculul costurilor terapiei nu s-au luat în considerare și situațiile când sunt necesare ajustări ale dozelor întrucât nu deținem date disponibile din practica clinică națională referitoare la procentul de pacienți care ar necesita ajustări ale dozelor, conform precizărilor din RCP. Calculul costurilor terapiei s-a realizat pe baza dozelor recomandate a medicamentului evaluat, conform ordinului amintit anterior.

5. PUNCTAJ

Tabelul nr. 7 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
NOTĂ:	
1. Pentru indicațiile pentru care un medicament corespunzător unor DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică s-a depus documentația pentru evaluarea tehnologiilor medicale pe tabelul nr. 7, iar autorizația de punere pe piață a medicamentului evaluat a fost emisă înainte de anul 2011 și medicamentul este rambursat în Marea Britanie și Germania, se acordă din oficiu 15 puncte pe criteriul 2 din tabel atât pentru NICE, cât și pentru IQWiG/G-BA.	30
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR)	
3.1 DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni	10
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:	
a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau	
b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	0
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	10
TOTAL	90

6. CONCLUZII

- Mucopolizaharidoza de tip VI (MPS VI), cunoscută și sub denumirea de sindrom Maroteaux-Lamy, este o afecțiune progresivă care determină mărirea, inflamarea sau cicatrizarea multor țesuturi și organe și, în cele din urmă, atrofierea acestora. Anomaliile scheletice sunt, de asemenea, frecvente în această afecțiune. Rata de agravare a simptomelor variază între persoanele afectate.
- Sindromul Maroteaux-Lamy este o boală rară, degenerativă și invalidantă. Decesele cauzate de complicațiile cardiace și respiratorii sunt adesea determinate de severitatea afecțiunii, speranța medie de viață fiind de 30 de ani.
- Prognosticul este variabil în funcție de vârsta de debut, rata de progresie a bolii, vârsta la inițierea terapiei de substituție și de calitatea îngrijirii medicale acordate.
- Conform informațiilor publicate pe site-ul www.orpha.net, mucopolizaharidoza de tip VI, având codul ORPHA:583, prezintă o prevalență de 1-9/ 1.000.000 de persoane.
- Tratamentul sindromului Maroteaux-Lamy este direcționat către simptomele specifice care sunt evidente la fiecare individ. Tratamentul poate necesita eforturile coordonate ale unei echipe de specialiști. Consilierea genetică poate fi benefică pentru persoanele afectate și pentru familiile acestora. De asemenea, este esențial sprijinul psihosocial pentru întreaga familie.
- În UE este aprobat medicamentul Naglazyme (galsulfasum) pentru tratamentul persoanelor cu sindrom Maroteaux-Lamy. Naglazyme este o terapie de înlocuire enzimatică (ERT), o terapie în care enzima lipsă sau inactivă este înlocuită cu o versiune modificată genetic (recombinantă). Studiile privind urmărirea pe termen lung a ERT cu galsulfază sunt acum disponibile și indică un profil de siguranță acceptabil, cu mai multe îmbunătățiri demonstrate, inclusiv o supraviețuire extinsă.
- Naglazyme (Galsulfasum) este indicat pentru tratamentul de substituție enzimatică pe termen lung la pacienții cu diagnostic confirmat de mucopolizaharidoză tip VI (MPZ VI; deficiența de N-acetilgalactozamin 4-sulfatază; sindromul Maroteaux-Lamy).
- Cele trei studii clinice efectuate cu Naglazyme s-au concentrat asupra evaluării manifestărilor sistemice ale MPZ VI, cum ar fi rezistența, mobilitatea articulară, durerea și rigiditatea articulară, obstrucția căilor aeriene superioare, dexteritatea manuală și acuitatea vizuală.
- Siguranța și eficacitatea tratamentului cu Naglazyme au fost evaluate în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat față de placebo, de fază 3, pe 39 de pacienți cu MPZ VI, cu vârste cuprinse între 5 și 29 de ani.
- Într-un studiu (EudraCT 2005-003512-30; NCT00299000) de fază 4, multicentric, multinațional, deschis, galsulfaza la cele două niveluri de dozaj a fost sigură și bine tolerată la sugari. Inițierea timpurie a tratamentului cu galsulfază poate preveni sau încetini progresia unor manifestări ale bolii.



În concluzie, conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI GALSULFASUM** și cu **DC Naglazyme 1 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă**, pentru indicația terapeutică: „Naglazyme este indicat pentru tratamentul de substituție enzimatică pe termen lung la pacienții cu diagnostic confirmat de mucopolizaharidoză tip VI (MPZ VI; deficiența de N-acetilgalactozamin 4-sulfatază; sindromul Maroteaux-Lamy)”, întrunește punctajul de **incluere necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, **SUBLISTA C**, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI GALSULFASUM** și cu **DC Naglazyme 1 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă**, pentru indicația terapeutică: „Naglazyme este indicat pentru tratamentul de substituție enzimatică pe termen lung la pacienții cu diagnostic confirmat de mucopolizaharidoză tip VI (MPZ VI; deficiența de N-acetilgalactozamin 4-sulfatază; sindromul Maroteaux-Lamy)”.

Referințe bibliografice:

1. RCP Naglazyme ([Naglazyme, INN-galsulfase](#))
2. EPAR Naglazyme ([Naglazyme | European Medicines Agency \(EMA\)](#))
3. Aviz HAS 1 ([NAGLAZYME AVIS 1](#))
4. Aviz HAS 2 ([NAGLAZYME réévaluation avis 2 CT 13567](#))
5. Ghid tratament sindrom Maroteaux-Lamy (<https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-019-1080-y>)
6. NORD (<https://rarediseases.org/rare-diseases/maroteaux-lamy-syndrome/>)
7. Orphanet (<https://www.orpha.net/en/disease/detail/583?name=Maroteaux-Lamy%20disease&mode=name>)
8. <https://medlineplus.gov/genetics/condition/mucopolysaccharidosis-type-vi/>
9. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8707598/>
10. https://eyewiki.org/Maroteaux-Lamy_Syndrome#Prognosis
11. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719217300021>
12. <https://www.worlddata.info/average-bodyheight.php>
13. <https://www.disabled-world.com/calculators-charts/height-weight-teens.php>

Raport finalizat în data de: 26.11.2024

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU